Aus dem Pathologischen Institut der Universität in Marburg
Direktor: Prof. Dr. Versé

Ueber die Verschiebungen des Kationengehaltes (Na, Ca, K) im Blutserum des Kaninchens bei experimenteller Lipo-Cholesterinaemie.

(Mit einer Tabelle und zwölf Kurven)

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
in der
Gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg

vorgelegt von
Heinrich Peitmann
Dortmund-Hörde

Marburg 1935

Alfeld (Leine) 1936.
Buchdruckerei F. Stegen.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität in Marburg
Direktor: Prof. Dr. Versé

Ueber die Verschiebungen des Kationengehaltes (Na, Ca, K) im Blutserum des Kaninchens bei experimenteller Lipo-Cholesterinaemie.

(Mit einer Tabelle und zwölf Kurven)

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
in der
Gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg

vorgelegt von
Heinrich Peitmann
Dortmund-Hörde

Marburg 1935

Alfeld (Leine) 1936.
Buchdruckerei F. Stegen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554421_0018

Die verschiedenen pathologischen Zustände, bei denen deutlich zu Tage tretende Verschiebungen im Fettstoffwechsel unbedingt eine genaueste Klärung der hierbei stattfindenden biologischen Vorgänge erfordern, haben in den letzten Jahrzehnten immer wieder das Interesse der experimentellen Wissenschaft erweckt. So wurden unsere Kenntnisse der physikalischen, chemischen wie auch morphologischen Vorgänge des normalen und pathologischen Fettstoffwechsels durch viele zum Teil recht aufschlußreiche Untersuchungen nicht unbedeutend erweitert. Um so erstaunlicher ist es, daß bisher den mineralischen Bestandteilen des Blutserums bei den recht vielseitigen pathologischen Zuständen im Ablauf des Fettstoffwechsels kaum Beachtung geschenkt wurde. Schon allein eine geringe Verschiebung des Verhältnisses der Mineralstoffe zueinander, sei es nach der sauren oder alkalischen Seite hin, würde doch wohl als notwendige Folge eine nicht zu unterschätzende Umstimmung des gesamten Organismus mit sich bringen. Es sei nur auf die dadurch auslösbaren Schwankungen im osmotischen Gleichgewicht und auf die Kolloidzustandsänderungen in Zellen und Geweben infolge von Ionenverschiebungen hingewiesen. In der Tat ist dies ja auch durch die mannigfachsten Untersuchungen festgestellt worden. Warum sollte aber nicht auch der Fettstoffwechsel, insbesondere in seinen pathologischen Erscheinungsformen, Ursache sein können für Veränderungen der Konzentrationen der Mineralstoffe? So stellten wir uns die Aufgabe, eventuell vorhandenen Beziehungen zwischen dem Fettstoffwechsel einerseits und den Mineralien des Blutserums Natrium, Calzium und Kalium anderseits nachzugehen und ihr Gegenseitigkeitsverhältnis aufzuklären.

In der Literatur finden sich kaum Angaben, die uns einen eingehenderen Aufschluß geben könnten über die biologischen Beziehungen der Mineralstoffe zum Fettstoffwechsel. Lediglich auf Andeutungen einzelner Autoren sind wir angewiesen. Meist betreffen die Untersuchungen mehr oder weniger nur die begünstigenden Einflüsse des Fettstoffwechsels auf die enterale Kalk-

resorption, während die Verhältnisse der Retention der Mineralien in der Blutbahn in keiner Weise behandelt worden sind. Auch für uns sind ja die Resorptionsverhältnisse des Darmtraktes keineswegs von geringer Bedeutung, denn letzten Endes liegt hier überhaupt der Grund für alle im Stoffwechsel auftretenden Veränderungen. Hier seien nur kurz einige Ergebnisse hervorgehoben, da es sich an anderer Stelle dieser Arbeit noch als notwendig erweisen wird, näher auf diese Verhältnisse einzugehen. Untersuchungen über den Einfluß des Phosphorlebertrans auf den Mineralstoffwechsel gesunder und rachitischer Säuglinge von Birk haben ergeben, daß ein gewisser Parallelismus zwischen den Retentionswerten des Kalkes und der Menge der gebildeten Erdseifen besteht. Höhere Werte für die Seifen fanden sich immer mit niedrigeren Werten für die Kalkretention. Wacker und Beck konnten diese Befunde an Hand von eigenen Versuchen nur bestätigen. Hueck bemerkt im Hinblick auf diese Untersuchungen, daß gerade die K- und Ca-Ionen auch für die Cholesterinbewegung von grundlegender Bedeutung sein dürften. Holt, Courtney und Fales stellten sogar eine bestimmte Relation von Fett und Kalk auf in dem Sinne, daß das Optimum der Kalkresorption bei einer ganz bestimmten Fettmenge in der Nahrung erreicht würde. Ein Zuviel oder Zuwenig des einen oder anderen verminderte die Kalkresorption. Wesentlich ist für uns auch im besonderen die Tatsache, daß Brown, Lachlan, Simpson durch Lebertran und Phosphorgaben eine Vermehrung des Blut-Kalkes innerhalb von 10—14 Tagen hervorrufen konnten. Aber alle diese Angaben zeigen nur einen gewissen Parallelismus des Fett- und Lipoidstoffwechsels mit der Kalkaufnahme im Darmtraktus, beleuchten aber in keiner Weise, wie sich diese im Darmtraktus unter gewissen Umständen veränderte Resorption vielleicht im Blut auswirken würde. Allein Rix und Müller geben uns einen für unsere Versuche vielleicht wichtigen Hinweis. Sie konnten am hyperlipaemischen und hypercholesterinaemischen Blut des Kaninchens eine Erhöhung der osmotischen Lösungskonzentration des Blutes nachweisen und damit bereits die Tatsache einer stärkeren Ionen- und Molekularverschiebung wahrscheinlich machen.

Versuchsanordnung.

Für unsere Versuche wählten wir das Kaninchen, da sich ja bei diesen Tieren besonders gut die Fettzufuhr in den gewünschten Grenzen regeln läßt, ohne durch unkontrollierbare Nahrungsfette beeinträchtigt zu werden. Auch ist hinreichend bekannt, daß sich gerade bei den Herbivoren in besonders ausgesprochener Form durch Verfütterung von Neutralfetten und Cholesterin eine Lipoidaemie erzeugen läßt, die sich auf alle dem Lipoidkomplex zugehörigen Substanzen erstreckt (Versé, Wacker, Beck). Wir verwandten nur einhalb- bis dreiviertel-jährige Kaninchen, die mindestens ein Gewicht von 2,00 kg aufwiesen. Die Versuchstiere wurden während der ganzen Versuchsdauer bei einer gleichmäßigen Heu- und Rübennahrung gehalten und erhielten täglich mittels der Schlundsonde eine bestimmte Menge Fettstoffe. Die Fütterung wurde bei den meisten Tieren sechs Monate lang durchgeführt. Allein die Tiere, die als Zulage Olivenoel und Olivenoel-Cholesterin erhielten, waren nur eine beschränktere Zeit von zwei Monaten im Versuch. Die näheren Daten der Fütterungsdosen sind aus Tabelle 1 ersichtlich. Vor Beginn der Fütterung mit irgendeiner Fettzulage wurden bei sämtlichen Tieren Bestimmungen über den Gehalt des Blutserums aller der Stoffe, auf die sich unsere Versuche erstreckten, durchgeführt. Zwei Tage nach Bestimmung dieser Normalwerte wurde mit der Fütterung begonnen.

Nach den Fütterungen mit den verschiedenen Fettstoffen können die Tiere in fünf Gruppen eingeteilt werden. 1. normale Heu-Rüben-Fütterung ohne irgendwelchen Zusatz. 2. reine Leinöl-Fütterung. 3. Leinöl-Cholesterin-Fütterung. 4. Olivenöl-Fütterung. 5. Olivenöl-Cholesterin-Fütterung.

Allen Tieren wurden regelmäßig alle drei Wochen aus den Ohrvenen ungefähr 20 ccm Blut zur Untersuchung entnommen. Ein kürzeres Intervall der Untersuchungen war nicht angezeigt, da den Tieren, deren Stoffwechsel durch die Fettzulage schon sowieso enorm belastet war, zur Regeneration des Blutverlustes genügend Zeit gelassen werden mußte. Die Gewichtskurven der Normaltiere zeigten zur Genüge, daß ein dreiwöchiger Zyklus der Blutentnahme eben noch an-

gängig war, um die Tiere an Gewicht nicht noch verlieren zu lassen.

Uns interessieren in der Hauptsache die Variationen der alkalischen Elemente des Blutserums Na, Ca, K im Zusammenhang mit der jeweiligen Fettkonzentration des Blutserums. Weiterhin wurden aber das Cholesterin, der Gesamt- und der Lipoidphosphor regelmäßig bestimmt. Das Grundsätzliche der Methoden, nach denen wir arbeiteten, möchten wir vorwegnehmen, um den Weg, wie wir unsere Ergebnisse gewannen, klar aufzuzeigen.

Die Bestimmung des Gesamtfettes wie der Fettsäuren nach der von Bloor modifizierten Bang'schen Methode erwies sich für unsere Zwecke als sehr geeignet. Das Prinzip der Methode besteht darin, daß die Gesamtlipoide aus dem Serum durch eine Aether-Alkoholmischung extrahiert werden. Nach Verseifung der Lipoide mit Natriumaethylat wird der angesäuerte Rückstand mit Petrolaether extrahiert und durch eine bestimmte Menge Silberchromschwefelsäure-Reagens oxydiert. Der Ueberschuß an Bichromat wird dann jodometrisch bestimmt. In einem anderen Teile des Petrolaetherextraktes bestimmen wir den Cholesteringehalt kolorimetrisch, um so die einzelnen Komplexe des Gesamtfettgehaltes getrennt nachweisen zu können. Durch Abzug dieser Komponente von der Gesamtfettmenge ergibt sich der Gehalt an freien Fettsäuren.

Die nephelometrische Methode nach Kleinmann diente uns zur Bestimmung des Phosphors. Die organischen Elemente des Blutserums werden trocken verascht und die zurückbleibende Asche mit 2 n Schwefelsäure gelöst. Durch ein Strychnin-Molybdänreagens wird eine Trübung der Phosphorsäure bei bestimmter Acidität hervorgerufen. Diese wird im Nephelometer verglichen mit einer Trübung, die auf die gleiche Weise aus einer Standard-Phosphat-Lösung hergestellt wird. Um eine Trennung in anorganischen und Lipoidphosphor zu ermöglichen, wurde einmal das Gesamtserum trocken verascht und weiterhin der Filterrückstand, nachdem aus dem Serum die Lipoide mittels einer Aether-Alkoholmischung extrahiert worden waren.

Zur Natrium-, Calzium- und Kaliumbestimmung genügten für unsere Zwecke die titrimetrischen Methoden vollauf, da es uns nicht so sehr auf die absoluten Werte der einzelnen Mineralien ankam, als vielmehr auf relative, natürlich trotzdem möglichst genaue Vergleichswerte der einzelnen Mineralien zueinander und zu den einzelnen Lipoidfraktionen.

Das Natrium wurde nach einer Methode von Kramer und Gittlemann, modifiziert von Rourke, bestimmt. Das Prinzip der Methode besteht darin, das Natrium als Natriumpyroantimoniat bei einer Temperatur von 10 Grad mittels 95 prozentigen Alkohols, der ebenfalls auf 10 Grad abgekühlt ist, auszufällen. (Die Abkühlung findet statt, um die etwaige Ausfällung von Eiweiß möglichst auf ein Minimum herabzudrücken.) Der Niederschlag wird mehrmals mit Alkohol gewaschen und darauf in konzentrierter Salzsäure gelöst. Das Natrium wird dann direkt jodometrisch bestimmt.

Das Kalium wurde nach Kramer und Tisdall als Kalium-Natriumhexanitrokobaltiat gefällt; nach mehrmaligem Waschen des Niederschlages mit destilliertem Wasser wird dieser dann oxydimetrisch mit Kaliumpermanganat titriert.

Das Calzium hat gegenüber den übrigen Kationen den Vorzug, daß es nach zuverlässigeren analytischen Arbeitsmethoden bestimmt werden kann. Auch hier verwandten wir die von Kramer und Tisdall angegebene Methode. Das Calzium wird direkt im Serum durch Ammoniumoxalat ausgefällt. Nach mehrmaligem Waschen des Niederschlages mit verdünntem Ammoniak wird der Niederschlag in n/1 Schwefelsäure gelöst und dann mit Kaliumpermanganat titriert.

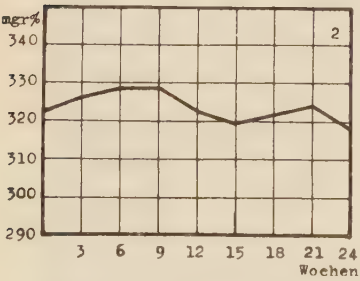
Eine genaue Uebersicht über sämtliche Versuchstiere gibt Tabelle 1. Die oben angegebenen Untersuchungen wurden bei jedem dieser Tiere durchgeführt. Es ist nötig darauf hinzuweisen, daß im Folgenden immer nur eine der im ganzen ziemlich identischen Gruppenkurven abgebildet ist.

Tabelle 1.

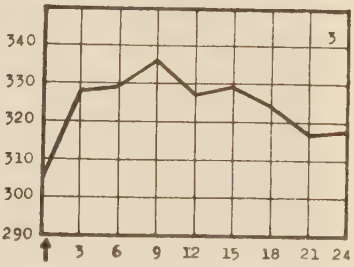
	Kaninchen Nr.	Fütterungsart	Dosis in ccm	Erhöhung der Dosis	Dauer	Blutentnahme
1. Gruppe	181	———	——	———	24 Wochen	alle 3 Wochen
	182	———	—	———	24 „	alle 3 „
	183	———	——	———	24 „	alle 3 „
	184	———	——	———	24 „	alle 3 „
2. Gruppe	173	Leinöl	6	———	24 „	alle 3 „
	174	Leinöl	6	———	24 „	alle 3 „
	175	Leinöl	6	nach 12 Wochen 10 ccm	24 „	alle 3 „
	176	Leinöl	6	nach 12 Wochen 10 ccm	24 „	alle 3 „
3. Gruppe	177	Leinöl-Cholesterin	6	nach 12 Wochen 10 ccm	24 „	alle 3 „
	178	Leinöl-Cholesterin	6	———	24 „	alle 3 „
	179	Leinöl-Cholesterin	6	———	24 „	alle 3 „
	180	Leinöl-Cholesterin	6	nach 12 Wochen 10 ccm	24 „	alle 3 „
4. Gruppe	185	Olivenöl	6	———	9 „	alle 3 „
	186	Olivenöl	6	———	9 „	alle 3 „
5. Gruppe	187	Olivenöl-Cholesterin	6	———	9 „	alle 3 „
	188	Olivenöl-Cholesterin	6	———	9 „	alle 3 „
6. Gruppe	189	Leinöl	10	———	5 „	jede Woche
	190	Leinöl	10	———	5 „	jede „
	191	———	——	———	5 „	jede „
	192	———	——	———	5 „	jede „

Natrium spielt ja sowohl bei Tier wie Mensch eine entscheidende Rolle. Seine Bedeutung drückt sich bereits in dem reichlichen Vorhandensein des Natriums in allen Körperflüssigkeiten aus. Abgesehen von seiner großen Bedeutung für den gesamten Wasserhaushalt ist es aber der Hauptvertreter des „Alkali" des ganzen Organismus.

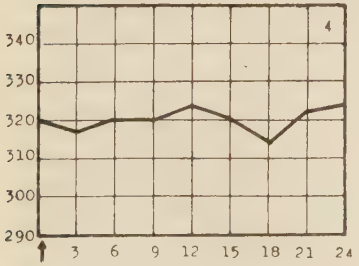
Daher kann es wohl beanspruchen, von allen alkalischen Bestandteilen des Blutserums an erster Stelle behandelt zu werden, macht es doch allein elf Zwölftel der Gesamtbasen aus. Und so müßte man hieraus folgern dürfen, daß sich, wenn überhaupt Schwankungen der Gesamtbasen auftreten, diese vornehmlich in einer unterschiedlichen Konzentration des Natriumgehaltes zeigen müssen. In der Literatur finden sich Angaben von D e n i s, die für das normale Kaninchenserum eine



Kurve 2. Natrium (Normaltier) K. 182*)



Kurve 3. Natrium (Leinöl 6 ccm) K. 173



Kurve 4. Natrium (Leinöl-Chol. 6 ccm) K. 178

*) Bei allen Kurven handelt es sich bei den Zahlen in der Senkrechten um mg %, bei den Zahlen in der Waagerechten um Wochen. Wenn nichts anderes vermerkt ist, deutet der kleine Pfeil den Beginn der Fütterung mit einem Fettgemisch, der große Pfeil die Erhöhung der Fütterungsdosis an.

Menge von 355 mg % Natrium im Durchschnitt annehmen. Nun sind gerade die Werte der Natriumbestimmungen immer nur als sehr relativ anzusehen, besonders in den beiden letzten Stellen. Mag auch viele Arbeit auf dem Gebiete der Methodik im Laufe der letzten Jahre geleistet worden sein, so sind die schon immer gegebenen Schwierigkeiten noch nicht vollends überwunden, um alle mitgeteilten Zahlen als unbedingt feststehend hinzunehmen. So müssen wir uns hier doch wohl mehr oder weniger allein auf unsere eigenen Untersuchungen beschränken, um eine Würdigung unterschiedlicher Ergebnisse bei normalen und gefütterten Tieren vornehmen zu können. Bei unseren Tieren, die eine Normalfütterung erhielten (im Folgenden immer nur kurz als „Normaltiere" bezeichnet), konnten wir im Durchschnitt einen Natriumgehalt von 322,9 mg % feststellen. (Kurve 2.)

Der höchste Wert betrug 330 mg % und der niedrigste 308 mg %. Dieser Unterschied scheint im ersten Augenblick nicht gerade gering zu sein, aber hierbei ist natürlich zu beachten, daß der Wert von 330 mg % von einem Kaninchen erreicht wurde, dessen Gesamtdurchschnitt schon bei einem Wert von 325 mg % lag, anderseits der niedrigste Wert von einem Kaninchen, dessen Gesamtdurchschnitt nur 320 mg % betrug. Hervorzuheben wäre noch, daß das Tier 181, das während der Versuchsdauer Junge warf, sich in seinen Natriumwerten wie die anderen Normaltiere recht konstant verhielt. An sich ist also festzustellen, daß der Natriumwert des Blutserums für die einzelnen Tiere sozusagen spezifisch ist und nur innerhalb geringer Grenzen schwankt.

Alle vier Tiere der Leinöl-Gruppe zeigten nun auffallenderweise als Reaktion auf die Fütterung ein Ansteigen des Natriumgehaltes bis fast zu 340 mg %. Bezeichnend ist, daß dieser Anstieg mit einer gewissen Erhöhung des Gesamtfettes im Blutserum einherging. Diese Na-Erhöhung hielt aber nur kurze Zeit an, und begann dann wieder langsam zur Norm abzusinken bei gleichzeitigem Absinken des Fettwertes. Allerdings konnte durch eine erneute Erhöhung der Fütterungsdosen bei zwei Tieren ein nochmaliges Ansteigen der Natriumwerte nicht erreicht werden. Das würde wohl so zu verstehen sein, daß nach einmal erfolgter und dann wieder zurückgegangener Reaktion auf die abnorme Fettzufuhr der Körper bereits weitgehend Abwehrkräfte und -möglichkeiten chemischer Natur mobil gemacht hat, sodaß das Gleichgewicht im Natriumhaushalt nicht mehr so leicht gestört werden kann. Besonders charakteristisch

erfolgte dieser Anstieg und Abfall bei Tier 173 (s. Kurve 3), was die Kurve sehr instruktiv erkennen läßt. Im Gegensatz zu dieser Gruppe zeigten die mit Leinöl-Cholesterin (s. Kurve 4), Olivenöl-Cholesterin und Olivenöl gefütterten Tiere in Bezug auf den Natriumgehalt in keiner Weise irgendwelche Besonderheiten. Man kann sogar fast sagen, daß die Natriumwerte dieser Gruppen noch konstanter waren als die der Normaltiere. Der wahrscheinliche Grund für diese Unterschiede wird aus Zweckmäßigkeitsgründen später bei der kritischen Beurteilung der Kaliumwerte mitbesprochen werden.

Wollen wir nun die im Vergleich zu der Gesamtnatriummenge nur in geringem Maße erhöhten Werte unter gewissen Bedingungen noch als normal bezeichnen, so muß man doch sagen, daß die Werte im Gegensatz zu unseren sonstigen Normalwerten schon hart an der Grenze vom Normalen zum Pathologischen liegen. Gewiß muß man sich immer die Schwierigkeit der Beurteilung biologischer Vorgänge vor Augen halten, da diese von zuviel Faktoren abhängig sind, und auch die Bedeutung gewisser konstitutioneller Momente darf immerhin nicht außer Acht gelassen werden. Aber in diesem Falle wären wir doch wohl geneigt, der Leinöl-Fütterung, und insbesondere der in dem Leinöl enthaltenen Oelsäure, eine gewisse Mitwirkung an dem allerdings geringen Effekt zuzuschreiben. Mag man es nun als direkte Schädigung durch die freie Oelsäure, oder als Schädigung des gesamten Organismus, die sich auch indirekt auf den Natriumspiegel im Blut ausgewirkt hat, auffassen, eine allzu große Erhöhung oder Verringerung war ja auch bei der großen physiologischen Bedeutung, die dem Natrium im Organismus zukommt, und der damit zusammenhängenden strengen Konstanz des Natriumgehaltes während des normalen physiologischen Geschehens von vornherein nicht zu erwarten. Denn größere Verschiebungen würden das Säure-Basen-Gleichgewicht so grundlegend beeinflussen, daß die Bedingungen für ein Fortbestehen des Organismus nicht mehr erfüllt wären. Wenn wir also überhaupt eine Wirkung der Leinöl-Fütterung auf die Natriumkonzentration im Serum annehmen wollen, so müssen wir wohl bei der Nichtbeeinflussung durch die kombinierte Leinöl-Cholesterin-Fütterung das Cholesterin als die hemmende Komponente bezeichnen. Wir können uns dies dann vielleicht so erklären, daß durch eine Veresterung der Oelsäure mit dem Cholesterin

eine sonst auftretende Erhöhung des Natriumspiegels im Blutserum vermieden wird.

Zusammenfassend können wir wohl sagen, daß sich durch das Leinöl gleich im Beginn der Fütterung eine geringe Erhöhung des Natriumspiegels erzielen läßt, daß aber diese Erhöhung fast noch in den Grenzen des Normalen liegt. Bemerkenswert ist besonders, daß wir durch weitere Erhöhung der Leinöldosis nicht eine nochmalige Steigerung erreichen konnten. Hierfür könnte man nun anführen, daß der Körper auf Grund seiner großen Anpassungsfähigkeit so sehr auf die dauernde Schädigung eingestellt, gewissermaßen immun geworden ist, daß er auf größere und damit in gewissem Sinne neuerliche Schädigungen garnicht mehr anspricht. Allerdings zeigt, wie wir später noch sehen werden, das dem Natrium doch chemisch wie auch physiologisch nahestehende Kalium in diesem letzten Punkte ein vollkommen entgegengesetztes Verhalten.

Inwiefern nun die Konzentrationsverhältnisse des Calziums im Blutserum durch alimentäre Lipaemie Veränderungen unterworfen sind, sollen unsere weiteren Untersuchungen zeigen. Vorausschickend kann wohl als feststehend angenommen werden, daß die Konzentration des Calziums in der Blutflüssigkeit unter normalen Bedingungen sehr konstant ist, besonders für das einzelne Individuum, ja selbst auch für einzelne Tierarten. Anderseits sind allerdings die Calziumwerte des Menschen und einzelner Tierarten zueinander recht unterschiedlich.

Vergleichsweise wollen wir hier die Werte für das menschliche Blutserum anführen. Billigheimer gibt zum Beispiel an, daß der Kalkspiegel individuell unter physiologischen Verhältnissen streng konstant sei und mit einer überraschenden Konstanz festgehalten wird. Er beträgt normalerweise 9,2—9,4 mg %. Für Kaninchen schwanken allerdings die Angaben der einzelnen Autoren zwischen 10 und 20 mg %. Worauf die mangelnde Uebereinstimmung zwischen den einzelnen Angaben beruht, würde nur aus einem in allen Einzelheiten erschöpfenden Vergleich zwischen den einzelnen Verfahren hervorgehen können. Auch muß man bei solchen Vergleichen immer erwägen, in wie weit direkte klimatische Zustandsänderungen, anderseits jahreszeitlich bedingte Ernährungsdifferenzen (z. Beispiel Frisch- oder Trockenfütterung) mit im Spiele sind. Vor allem ist auch zu bedenken, daß die modernen Mikromethoden in der Hand verschiedener Untersucher nicht stets genau übereinstimmende Zahlen liefern. So müssen wir auch in diesem

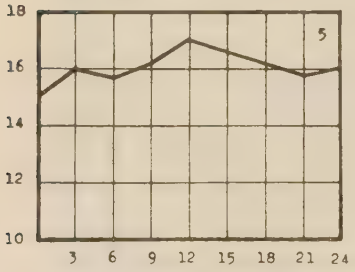
Falle die bei unseren Normaltieren gefundenen Werte zum Vergleich heranziehen. Hierzu lassen sich aber nur drei unserer Normaltiere verwenden, da K. 181 Junge geworfen hat, wodurch natürlich die Calziumwerte nicht ganz unbeeinflußt geblieben sind. Die Differenz zwischen Minimum und Maximum der Kurven beträgt bei den Normaltieren in zwei Fällen 2 mg %, in einem Falle sogar nur 1 mg %. Der niedrigste Wert betrug 14,5 der höchste 17 mg %, wobei noch zu berücksichtigen ist, daß diese beiden extremen Werte natürlich bei verschiedenen Tieren gefunden wurden; bei dem einen liegt schon der Gesamtdurchschnitt etwas niedriger, bei dem anderen etwas höher (s. Kurve 5). Diese Unterschiede sind wohl als der Fehlergrenze der Methode entsprechend anzusehen. Es ergibt sich also hieraus, daß die Schwankungen des Calziums im Blutserum bei unseren Normaltieren nur ganz gering waren.

Für die Beurteilung eines pathologischen Verhaltens des Serumcalziums können wir natürlich nur außerhalb dieses Rahmens liegende Werte heranziehen.

Bei der Gruppe der mit Leinöl gefütterten Tiere fällt sofort auf, daß der Anfangswert bei sämtlichen Tieren ziemlich niedrig etwa zwischen 10 und 12 mg % liegt, während alle übrigen Werte bedeutend höher etwa bei 16 mg % liegen. Dieser Befund ist auf einen unbeabsichtigten Zwischenfall zurückzuführen; er gibt uns aber gleichzeitig die Bestätigung eines von verschiedenen Autoren schon festgestellten Parallelismus zwischen Nahrungszusammensetzung und Konzentration des Calziumgehaltes im Serum. Durch Zufall wurde bei dieser Gruppe von Tieren der Wechsel von der Sommer- zur Winternahrung (Heu-Rüben-Fütterung) erst zwischen der ersten und zweiten Untersuchung vorgenommen. Um ganz sicher zu gehen und um einen ursächlichen Zusammenhang des Leinöls bei diesen Befunden ausschließen zu können, wurden noch zwei weitere Tiere in den Versuch genommen. Es zeigte sich, daß bei beiden Kaninchen (189 und 190) die Ausgangswerte bei etwa 16 mg % lagen, daß durch die Fütterung mit Leinöl keine wesentliche Verschiebung des Calziumgehaltes im Serum zu erreichen war. Die Werte bewegten sich in normalen Grenzen. Somit findet dieser Unterschied zwischen den beiden ersten Werten bei den vier Leinöl-Tieren (173, 174, 175, 176) eindeutig seine Erklärung (s. Kurve 6). Die übrigen während der Versuchsdauer bei den Leinöltieren gewonnenen Calziumwerte zeigen gegenüber den Werten bei den Normal-

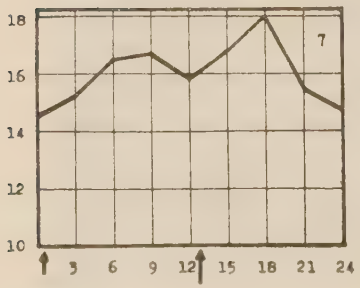
tieren (vergl. Kurve 5) keine Verschiebungen. Auch hier finden wir bei jedem Tier dieser Gruppe etwa einen Gesamtdurchschnitt von 16 mg %.

Im Hinblick auf unsere bisherigen Untersuchungen des Serumcalziums ist es nun besonders interessant, das Verhalten der mit Leinöl-Cholesterin gefütterten Tiere zu beobachten. Alle Tiere dieser Gruppe reagieren auf die Fütterung mit einem allmählichen Ansteigen des Calziumgehaltes im Blutserum. Diese Steigerung des Calziumspiegels im Blutserum geht gleichzeitig einher mit einer mehr oder weniger starken Erhöhung des Gesamtfettes wie auch besonders des Cholesterins. Bezeichnenderweise finden wir bei K. 179 ein allmähliches Ansteigen des Cholesterins und dementsprechend erfolgt auch die Erhöhung des Calziumgehaltes im Verlauf einer längeren Zeit. Bei K. 178 dagegen zeigt sich ein plötzlicher Anstieg sowohl des Cholesterins wie auch des Calziums. Das Cholesterin sinkt trotz fortgesetzter Füt-



Kurve 5. Calzium (Normaltier) K. 182. Versuch bei gleichbleibender Fütterung (Heu-Rüben-Nahrung).

Kurve 6. Calzium (Leinöl 6 ccm) K. 173. Der große Pfeil zeigt den unbeabsichtigten Futterwechsel von der Sommernahrung zur Heu-Rüben-Fütterung an.



Kurve 7. Calzium (Leinöl-Chol. 6 ccm, nach der 12. Woche 10 ccm) K. 177. (Hier bedeutet der große Pfeil wieder die Erhöhung der Fettzufuhr).

terung allmählich wieder etwas ab, ähnlich verhält sich auch das Calzium, nur daß natürlich die zum Teil niedrigen Anfangswerte während der ganzen Versuchsdauer nie wieder erreicht werden. K. 177 und 180 bieten uns noch eine besonders bemerkenswerte Erscheinung. Auch hier findet der Anstieg sowohl des Calziums wie auch des Cholesterins allmählich statt. Nachdem aber bei beiden Tieren nach Erreichung der höchsten Werte der Calzium- und Cholesterin-Gehalt allmählich wieder abnahm, erhielten diese Tiere eine erhöhte Fütterungsdosis von 10 ccm Leinöl-Cholesterin. Hierdurch konnte ein nochmaliges Ansteigen des Calziumwertes und natürlich auch des Cholesteringehaltes erreicht werden. K. 177 zeigt dies besonders instruktiv (s. Kurve 7), da wir bei diesem Tier einen Serumcalziumgehalt von 18 mg % feststellen konnten, ein Wert, der von keinem anderen Tier je erreicht worden ist. Bei diesem Kaninchen war allerdings auch der Cholesteringehalt enorm angestiegen. Bei Tier K. 180 erreicht der Calziumwert nur wieder die alte Höhe von 17,4 mg %, immerhin aber auch eine deutliche Erhöhung. Das Cholesterin stieg auch an, allerdings nicht in dem Maße wie bei K. 177. Bei den mit Olivenöl und Olivenöl-Cholesterin gefütterten Tieren konnten keine deutlichen Verschiebungen, die außerhalb der physiologischen Schwankungen lagen, nachgewiesen werden.

Es wäre nun die Frage zu prüfen, ob vielleicht irgendein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Erhöhung des Serumcalziums mit dem Cholesterin besteht, denn daß diese Wirkung nicht auf das Leinöl zurückgeführt werden kann, haben wir ja schon oben aufgezeigt. Gerade beim Calzium ist es natürlich äußerst schwierig, sich auch nur ein annähernd klares Bild zu verschaffen, da hier zu viele Faktoren eine Rolle spielen. Die Beziehungen des Calziums zum endokrinen System und zum intermediären Stoffwechsel, wie auch die Abhängigkeit der Calziumkonzentration im Serum von exogenen Faktoren sind so vielseitig, daß wir nur Vermutungen äußern können, die aber an Hand der Versuche eine ganz plausible Erklärung zulassen.

Bevor wir aber überhaupt eine genauere Würdigung des Untersuchungsbefundes vornehmen, wäre erst die Frage zu klären, ob es sich bei den gefundenen Calziumwerten noch um normale oder schon ins Pathologische reichende Werte handelt. Schon ein Blick auf die Kurven der Calziumwerte bei den Normaltieren und den mit Leinöl-Cholesterin gefütterten Tieren zeigt uns einen gewissen Unterschied. Die Spanne zwischen Maximum

und Minimum bei den Normaltieren beträgt höchstens 2 mg %. Diese Schwankung muß man also bei diesen Versuchen als physiologisch betrachten. Bei den mit Leinöl-Cholesterin gefütterten Tieren finden wir aber zwei Kaninchen (178 und 179), bei denen der Unterschied zwischen dem höchsten und niedrigsten Werte 2 mg % beträgt und bei K. 177 und 180 sogar über 3 mg % bis zu 3,5 mg %.

Wenn wir auch die höchsten Werte von 17 mg % bei K. 178 und 179, ein Wert, den wir bei den Normaltieren auch öfters antreffen, noch in den Bereich des Physiologischen rechnen wollen, so müssen wir doch wohl sagen, daß Werte wie 17,5 mg %, die wir bei K. 180 zweimal feststellen konnten, und 18 mg % bei K. 177 außerhalb der physiologischen Grenzen liegen, besonders da wir bei dieser Gruppe der Leinöl-Cholesterin-Tiere vor Beginn der Fütterung ziemlich niedrige Normal-Anfangswerte feststellen konnten.

Was die Deutung dieser Versuchsergebnisse betrifft, so kommen zunächst zwei Möglichkeiten in Betracht. Einmal kann die Ursache in veränderten Resorptionsverhältnissen im enteralen System gesucht werden, weiterhin besteht aber auch die Möglichkeit, daß allein endogene Faktoren durch Funktionssteigerung oder Ausfall diese Verschiebung im Calziumgehalt des Serums bedingen.

Oben haben wir schon einige Aeußerungen verschiedener Autoren über die erstere Ansicht angeführt. Im besonderen geben uns Klinke, Györgi manche Hinweise, die bei Beurteilung unserer Versuchsergebnisse nicht außer Acht gelassen werden dürfen. Durch die Untersuchungen Klinke's wird die Bedeutung eines bestimmten Mengenverhältnisses zwischen Calzium und Fettangebot in der Nahrung für die optimale Resorption erklärlich: Ueberwiegen die Fettsäuren die anorganischen Anionen im Nahrungsangebot, so wird der Kalk größtenteils als fettsaurer Kalk im Dünndarm gebunden und ist dann durch die Galle lösbar und ultrafiltrabel, kann also die Darmwand passieren. Im Gegensatz zu anderen Autoren (Györgi), die annehmen, daß die Kalkresorption auch in anderer ionisierter oder kolloidaler Form stattfindet, meint Klinke, daß die Resorption des Kalkes durch die Bildung dieser Komplexsalze begünstigt wird, ja vielleicht nur in dieser Form vor sich geht. Da bei unseren Versuchen den Leinöltieren ein so großes Angebot von Fettsäuren zur Verfügung steht wie nie unter normalen Nahrungsverhältnissen, so wären doch gerade hier der Möglichkeit einer Bildung fettsaurer

Komplexsalze weite Grenzen gesteckt und somit eine größte Resorptionsmöglichkeit gegeben. Unsere Versuchsergebnisse bei den Leinöltieren zeigen aber eindeutig, wie schon oben erwähnt, daß günstige Resorptionsverhältnisse allein nicht maßgebend sein können für eine Erhöhung des Calziumspiegels im Serum, sondern daß vielmehr, wenn eben eine Erhöhung des Calziumspiegels bei den Leinöl-Cholesterin-Tieren auftritt, andere Faktoren wohl die größere Rolle spielen. Der maßgebliche Grund dürfte in diesem Falle allein in dem Cholesterin zu suchen sein. Zu dem Zeitpunkt, wo bei den Leinöl-Cholesterin-Tieren eine Steigerung des Serumcalziums nachgewiesen wurde, zeigt sich auch stets eine deutliche Erhöhung des Cholesteringehaltes. Die wesentliche Bedeutung des Cholesterins geht auch aus der Tatsache hervor, daß bei Olivenöl-Cholesterin-Fütterung keine Erhöhung auftritt. Erfahrungsgemäß zeigt sich bei dieser Fütterungsart auch kaum eine Lipaemie, ebensowenig wie eine Cholesterinaemie.

Gewisse Hinweise auf Versuche mit Ergosterin können da vielleicht unseren Vermutungen einen realeren Hintergrund verleihen. Denn bei dem Ergosterin oder dem bestrahlten Ergosterin, dem Vitamin D, handelt es sich um einen dem Cholesterin nahestehenden und mit ihm häufig gekuppelten Körper. Neben andern Autoren konnten Demole und Fromherz bei ihren Versuchen feststellen, daß bei einer chronischen Fütterung mit mäßigen Dosen bestrahlten Ergosterins die untersuchten Kaninchen eine mäßige Steigerung des Serumcalziums aufwiesen. Sowohl Hess und Lewis als auch Greenwald und Gross glauben annehmen zu müssen, daß die Steigerung des Serumcalziums durch das bestrahlte Ergosterin auf dem Wege über die Nebenschilddrüse zustande komme, deren Funktion durch das Vitamin angeregt werde.

Ob und in welchem Maße die Kolloidkomplexe des Cholesterins allein in ihrer Eigenschaft als Elektrolyte die Steigerung der Calziumionen im Blutserum bewirken, oder ob der erhöhte Cholesterinspiegel im Blut ähnlich der Wirkung des Ergosterins die Veränderung des Calziumspiegels erst sekundär über die Nebenschilddrüse bedingt, diese Frage dürfte wohl bei der vielseitigen Verknüpfung des Calziums mit dem endokrinen System an Hand dieser Versuche allein kaum zu beantworten sein.

Unsere Versuche erstreckten sich weiterhin auf einen der wichtigsten Mineralstoffe, nämlich Kalium. Wenn auch dieses Mineral, das ja in enger Beziehung zum

Natrium steht, nur in einer weitaus geringeren Konzentration im Serum vorhanden ist, so ist seine Bedeutung für die Gewebe umso größer.

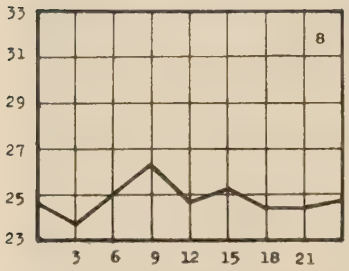
In pathologischen Fällen sind bisher typische Abweichungen für das Kalium nur selten bekannt geworden. Beim Menschen sind bei Nierenerkrankungen besonders hohe Kaliumwerte von 30 bis 40 mg %, bei einem Normaldurchschnitt von 24 mg %, nachgewiesen worden, Hinreichend bekannt ist auch, daß bei essentieller Hypertonie und bei Oedem der Kaliumgehalt erhöht ist. Für unsere Versuche ist es nicht uninteressant, daß Straub, Günther und Fröhlich in einem Fall von diabetischem Koma einen Anstieg des Kaliums beobachteten, da hierbei auch vielfach Verschiebungen des Fett-Lipoidgehaltes gefunden worden sind.

In der Literatur finden sich die verschiedensten Angaben über den normalen Serumkaliumgehalt. Bei Kaninchen gibt Colalé als Normalwert nach der Kramer-Tisdall'schen Methode einen Kaliumgehalt von 17—18 mg % an. Remond und Cantegril, die nach der gleichen Methode arbeiteten, fanden normal einen Mittelwert von 24 mg %. Allgemein bekannt ist, daß bei dem hohen Gehalt der Blutzellen an Kalium jegliche Hämolyse infolge Freiwerdens den Kaliumgehalt der Blutflüssigkeit steigert. So ließen Versuche Noguchis bei längerem Stehen des Serums über den Blutkörperchen ein Ansteigen der Kaliumwerte erkennen. Ebenso beobachtete Dulière, daß der Kaliumgehalt des Serums dauernd ansteigt, solange es in Kontakt mit dem Blutkuchen steht. Die niedrigsten Werte finden sich im Serum, das bei 0 Grad aus höchstens 10—15 Minuten vorher entnommenem Blut durch schnellstes Zentrifugieren und Koagulation gewonnen wurde. Es fanden sich hier Werte von 19—20 mg %. Schon nach 5 Minuten betrugen die Kaliumwerte 22,6—24,2 mg %. In Erkenntnis dieser Tatsache wurde bei unseren Versuchen gleich von vornherein hierauf Rücksicht genommen. Im Gegensatz zu anderen Autoren liegen nun bei unseren Normaltieren im allgemeinen die Kaliumwerte etwas höher. Dies ist nach obigen Ausführungen ganz erklärlich, da wir genötigt waren, — um für unsere Versuche genügend Serum zu erhalten, — etwa 20 Minuten zu warten, bis wir Serum und Blutkörperchen trennen konnten. Da diese Zeit von 20 Minuten bei sämtlichen Bestimmungen genau eingehalten wurde, so erhalten wir dennoch bei den einzelnen Gruppen genaue Vergleichswerte, wenn sie auch absolut genommen etwa um 1—2 mg % höher liegen. Bei un-

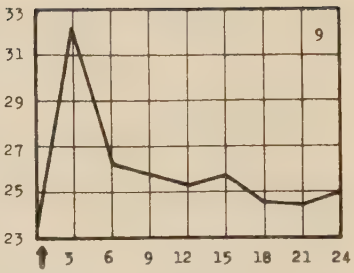
serer Versuchsanordnung kam es auch nicht so sehr auf die absoluten Werte als solche an, — wozu auch die Kramer-Tisdall'sche Methode nicht gerade geeignet wäre, — sondern vielmehr auf möglichst genaue Vergleichswerte.

Bei den Normaltieren stellten wir im Durchschnitt im Serum einen Kaliumwert von 25 mg % fest. Der niedrigste Wert betrug 23,8 mg %, der höchste 26,5 mg %. Diese Schwankungsbreite von etwa 2,7 mg % dürfte einerseits auf den physiologischen Schwankungen des Kaliumwertes beruhen, andererseits aber auch durch die Fehlergrenze der Methodik bedingt sein. Besonders hervorzuheben wäre noch, daß K. 181, nachdem es Junge geworfen hatte, einen Kaliumwert von 27,5 mg % aufwies, während sich in der übrigen Zeit die Kaliumwerte in den festgestellten Grenzen hielten. Die anderen drei Normaltiere zeigen in ihren Kurven nur geringgradige Schwankungen, die sich innerhalb der oben festgestellten Norm bewegen (s. Kurve 8).

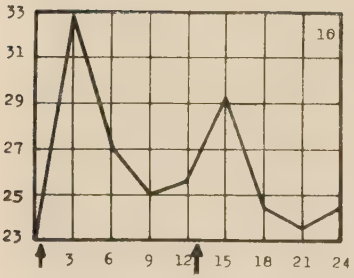
Im Vergleich mit unseren Normaltieren zeigten sich bei den gefütterten Tieren in gewissem Grade recht beachtliche Unterschiede. Bei allen mit Leinöl und Leinöl-Cholesterin gefütterten Tieren fanden wir vor Beginn der Fütterung als normalen Anfangswert einen Kaliumgehalt des Serums zwischen 22,5 mg % und 24 mg %. Diese Werte liegen etwa an der unteren Grenze der bei unseren Normaltieren festgestellten Werte, aber durchaus im Normalen. Der Grund für diese unterschiedlichen Werte ist sicher in der individuell sehr verschiedenen Konstitution der einzelnen Tiere zu suchen. Bei der zweiten Untersuchung nach drei Wochen zeigen sämtliche Tiere der Leinöl-Gruppe ein enormes Ansteigen der Kaliumwerte im Blutserum über 30 mg % (s. Kurve 9 und 10). Sogar bei einem Tier, K. 176, finden wir eine Erhöhung um 13 mg % bis auf 36 mg %. Zeitlich fällt diese Steigerung des Kaliumgehaltes bei allen Tieren mit einer mehr oder weniger starken Erhöhung der Gesamtfettmenge zusammen. Schon bei der nächsten Untersuchung dieser Tiere ist der Kaliumgehalt wieder gesunken, allerdings liegen diese Werte bei allen Tieren noch oberhalb der Grenzen der Norm zwischen 26 und 27 mg %. Bei K. 175 und 176 wurde durch Erhöhung der Leinöl-Fütterungsdosis von 6 ccm auf 10 ccm nochmals der Versuch unternommen, einen Anstieg des Kaliumgehaltes zu erzielen (s. Kurve 10). Die Tiere reagierten auf diese erhöhte Leinöldosis mit einem nochmaligen Ansteigen sowohl des Gesamtfettes wie auch im besonderen



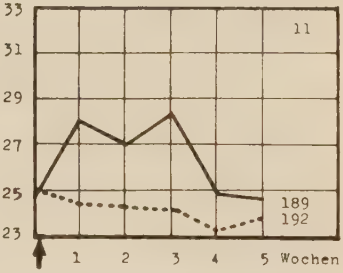
Kurve 8. Kalium (Normaltier) K. 182.



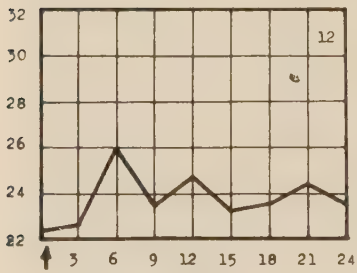
Kurve 9. Kalium (Leinöl 6 ccm) K. 174.



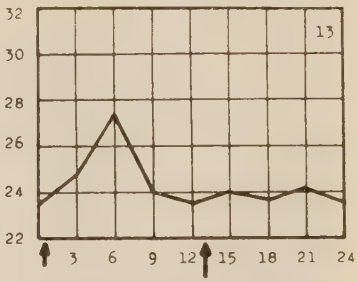
Kurve 10. Kalium (Leinöl 6 ccm nach der 12. Woche 10 ccm) K. 175.



Kurve 11. Kalium (Leinöl 10 ccm) K. 189 (Normaltier) K. 192.



Kurve 12. Kalium (Leinöl-Chol. 6 ccm) K. 179.



Kurve 13. Kalium (Leinöl-Chol. 6 ccm, nach der 12. Woche 10 ccm) K. 180.

des Kaliums. Jedoch ist bemerkenswert, daß bei dieser Untersuchung nicht so hohe Werte erreicht wurden wie zu Anfang. Das Absinken dieser zweiten Erhöhung des Kaliumgehaltes erfolgte genau so wie das erste Mal. Bei allen Tieren dieser Gruppe wurden bei den letzten beiden Bestimmungen trotz fortgesetzter Leinöl-Fütterung ganz normale Kaliumwerte gefunden. Ebenso hielt sich auch die Gesamtfettmenge bei den Leinöl-Tieren zu diesen Zeitpunkten in normalen Grenzen.

Um den Anstieg des Kaliums nach der Leinöl-Fütterung im einzelnen genauer beobachten zu können, um insbesondere den Gipfel der Erhöhung in Bezug auf Länge und Beschaffenheit näher zu analysieren, reihten wir noch vier weitere Tiere K. 189, 190, 191, 192 in unsere Versuche ein. Zwei Tiere wurden mit je 10 ccm Leinöl gefüttert, die anderen beiden Tiere dienten bei diesem kurzfristigen Versuch als Normaltiere. Während einer Dauer von fünf Wochen wurden alle sieben Tage die Kaliumwerte im Serum dieser Tiere bestimmt.

Wie aus den Kurven (s. Kurve 11) klar ersichtlich, erreichten wir auch bei diesen Tieren ein Ansteigen des Kaliumwertes im Serum, wenn auch die Werte nicht so excessiv hoch waren wie bei der ersten Gruppe. Dennoch zeigt sich gegenüber den beiden Normaltieren mit Kurven sogar etwas sinkender Tendenz eine sehr deutliche positive Verschiebung. Die höchsten Kaliumwerte von 28,3 mg % bei K. 189 und 27,8 mg % bei K. 190 fanden sich bei sofortigem, bereits nach einer Woche meßbarem Ansteigen nach einer Fütterungsdauer von drei Wochen. Das Absinken des Kaliumgehaltes zu normalen Werten ergab sich aber schon nach der vierten Woche. Der Gipfel der Erhöhung reicht von der ersten bis vierten Woche, also über einen etwas längeren Zeitraum als in den älteren Kurven mit den größeren Spannen von drei Wochen zwischen den einzelnen Blutentnahmen. Insofern konnten wir also durch diese Versuchsreihe unsere schon gefundenen Ergebnisse nicht nur erhärten, sondern auch noch gut erweitern.

Recht bemerkenswert sind weiterhin die Befunde der Kaliumwerte bei den mit Leinöl-Cholesterin gefütterten Tieren im Vergleich zu den Leinöl-Tieren. Auch bei den für diese Tiere angelegten Kurven (s. Kurve 12 und 13) der Kaliumwerte fällt sofort die Differenz zwischen den verhältnismäßig niedrigen Anfangswerten (Normalwerte) von 22—24 mg % und den darauffolgenden Werten von über 26 mg % auf. Immerhin ist also bei jedem Tier ein Unterschied von mindestens 3 mg % festzustellen. Die höchsten Werte fallen aller-

dings im Gegensatz zu den Leinöltieren erst in eine Zeit von 6 Wochen nach Beginn der Fütterung (vgl. Kurve 12 und 13). Diese Erscheinung ist dadurch leicht erklärlich, daß bei den Leinöl-Cholesterin-Tieren die höchsten Gesamtfettkonzentrationen auch erst nach 6 Wochen, also gleichzeitig mit der Kaliumerhöhung auftraten. Sonst wurden während der ganzen übrigen Versuchsdauer immer nur Kaliumwerte gefunden, die bei den einzelnen Tieren wohl gewisse physiologische Schwankungen erkennen lassen, aber sich doch in den Grenzen des Normalen bewegen.

Bei K. 177 und K. 180 (vgl. Kurve 13) konnte trotz später eingeschobener Erhöhung der Fütterungsdosis ein Wiederansteigen des Kaliumwertes nicht gefunden werden. Bei den mit Olivenöl und Olivenöl-Cholesterin gefütterten Tieren ließen sich ebenso wie beim Natrium und Calzium keine wesentlichen Verschiebungen nachweisen, wiederum ein Beweis dafür, daß auch bei kombinierter Fütterung der spezifischen Zusammensetzung des Leinöls eine wesentliche Bedeutung zukommt.

Jedes im Körper vorhandene mineralische oder biologische Ion hat seine spezifische Funktion auszuüben. Deshalb ist die Frage schwer zu beantworten, ob und in welcher Weise ein bestimmtes Fettgemisch in der zugeführten Nahrung auf die Stoffwechselvorgänge im Körper ganz allgemein und auf den Mineralstoffwechsel im besonderen einen Einfluß auszuüben vermag. Allerdings ist ja bekannt, daß unter bestimmten abnormen Verhältnissen ein Mißverhältnis im Säure-Basen-Haushalt entstehen kann, und zwar entweder im Sinne einer Ueberproduktion oder einer ungenügenden Zufuhr eines Minerals. In solchen Fällen ist der Organismus dann gezwungen, aber auch imstande, durch eine Verschiebung im Stoffwechselgleichgewicht einen Ausgleich zu schaffen.

Welche Faktoren nun unter unseren Versuchsbedingungen als auslösendes Moment für die oben aufgeführten Veränderungen beim Kalium wirken, diese Frage soll nach Möglichkeit durch unsere folgenden Ausführungen geklärt werden.

Man könnte unter Umständen den Einwand erheben, daß unsere Versuchsergebnisse nur durch eine größere Zufuhr von Kalium in der Nahrung bedingt seien, es dürfte hinreichend bekannt sein, daß Rüben, mit denen unsere Kaninchen unter anderem gefüttert wurden, einen ziemlich hohen Kaliumgehalt aufweisen. Dem gegenüber steht die Tatsache, daß die gleicherweise mit Rüben ernährten Normaltiere keine nennenswerten

Schwankungen aufweisen. Außerdem ist es bei der Wichtigkeit der einzelnen Kationen für das Säure-Basen-Gleichgewicht wohl kaum möglich, daß allein schon die reichliche Zufuhr eines Minerals in der Nahrung eine solche Steigerung der Konzentration dieses Stoffes im Serum herbeiführen kann. Zur Genüge zeigen uns dies auch unsere früheren Erörterungen beim Natrium und Calzium, daß noch andere Faktoren mit im Spiele sein müssen, um eine so tiefgreifende Umstimmung des Organismus bewirken zu können.

Im Vergleich mit unseren Normaltieren finden wir besonders bei den mit Leinöl gefütterten Tieren gleich in der ersten Zeit eine starke Steigerung des Kaliumgehaltes, während sich bei den Leinöl-Cholesterin-Tieren wohl auch eine Erhöhung nachweisen ließ, jedoch längst nicht in dem ausgesprochenen Maße wie bei den Leinöl-Tieren. Somit dürfte wohl die Annahme berechtigt sein, wenn wir einerseits das Leinöl in ursächlichen Zusammenhang mit der Kaliumerhöhung bringen, andererseits aber dem Cholesterin einen hemmenden Einfluß auf diese Wirkung des Leinöls zuschreiben. Die Wirkung des Leinöls in Bezug auf das Kalium ist wohl im besonderen in einer in ihm enthaltenen Komponente, nämlich der freien Oelsäure, zu suchen. Nach Fahrion enthält das Leinöl allein 17,5 % Oelsäure. Die Auswirkungen dieser dauernden Oelsäurezufuhr spielten sich bei unseren Kaninchen in der Blutbahn selbst ab und beruhten wahrscheinlich auf einer gewissen hämolytischen Eigenschaft der Oelsäure.

Eine fast unübersehbare Menge von Einzelbeobachtungen und Vermutungen, meist mit der einen oder anderen Hypothese verbunden, ist gerade in Bezug auf diese hämolytische Wirkung der Oelsäure gemacht worden.

Liebermann stellte fest, daß die in den Blutseren normalerweise in relativ großer Menge vorkommenden Seifen bei der Hämolyse wohl die Rolle von Komplementen spielen können. Noguchi konnte diese hämolytische Wirkung der Seifen im Blut besonders auf Oelsäureseifen zurückführen. Da eine dauernde Wirkung dieser im Blute normalerweise vorhandenen Oelsäureseifen eine Lebensunmöglichkeit darstellt, so müssen natürlich auch Stoffe vorhanden sein, die diese Eigenschaft aufheben können. So nahm Noguchi an, daß eine adäquate Menge Erdalkalisalze die Oelsäureseifen inaktiviere. Dagegen meint Liebermann, daß das Blutplasma Bestandteile enthalte, die die Erythrozyten vor dem Angriff der Seifen schützen, indem sie

sich mit diesem zu unwirksamen Verbindungen vereinigen. Die hemmende Wirkung beruht zum Teil — wie Liebermann zeigen konnte — auf dem Blutserum-Albumin. Bei dem diese Seifenserum-Verbindung wiederum aktivierenden Stoff dürfte es sich wohl um eine Säure handeln. Die Oelsäure an sich wirkt in großer Menge schon hämolytisch, aber nach Liebermann soll sie eventuell auch die Substanz sein, die die Säurekomponente liefert, um die inaktive Seifenalbumin-Verbindung zu lösen. Jedenfalls steht für unsere Betrachtungen demnach fest, daß die Oelsäure als solche oder in ihren Verbindungen eine hämolytische Wirkung besitzt. Daß aber diese Wirkung der hämolytischen Eigenschaft ebenso im Organismus zustandekommt wie im Reagenzglase, konnten Faust und Schminke bei Versuchen über die Wirkungen der per os oder subkutan einverleibten Oelsäure bei Hunden und Kaninchen einwandfrei zeigen.

Hiernach dürfen wir wohl annehmen, daß sicherlich bei unseren Versuchen ein innerer Zusammenhang zwischen der Leinöl-Fütterung und der Kaliumerhöhung besteht. Denn daß in den roten Blutkörperchen eine große Kaliummenge aufgespeichert ist, dürfte wohl allgemein bekannt sein. Durch dauernde Zuführung von Oelsäure wird also bei unseren Tieren eine so hohe Konzentration von Oelsäure oder deren Seifen im Blute erreicht, ehe der Körper sich vollends auf diese Schädigung eingestellt hat, daß sich die hämolytische Eigenschaft der Oelsäure auswirken kann. Daß der Kaliumgehalt des Serums schon allein durch Hämolyse zum Ansteigen gebracht wird, haben wir oben an Hand der Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren aufgezeigt. Aber schon innerhalb weniger Wochen gelingt es dann dem Organismus doch, diese Schädigung durch irgendeine Art der Inaktivierung zu kompensieren, so daß eine weitere Hämolyse ausgeschaltet und somit auch eine weitere Anreicherung des Kaliums im Serum vermieden wird. Daß hier wiederum die jeweilige Konstitution des einzelnen Individuums eine gewisse Rolle spielt, können wir bei einem Vergleich zwischen Tier 173 und 176 deutlich erkennen. Denn nicht die absolute Fettkonzentration im Serum allein scheint maßgebend zu sein für die Höhe des Kaliumgehalts, da wir bei K. 173 trotz höherer Fettkonzentration einen nicht so hohen Kaliumwert finden wie bei K. 176.

Ein Vergleich zwischen den Kaliumwerten der Leinöltiere und der Leinöl-Cholesterin-Tiere zeigt eindeutig, daß das Cholesterin imstande ist, gegenüber dem Leinöl

eine antagonistische Wirkung auszuüben. Wir glauben annehmen zu dürfen, daß die hemmende Wirkung des Cholesterins auf die Hämolyse der Oelsäure auf zwei Momenten beruhen kann. Entweder schützt das im Blut in erhöhter Konzentration gelöste Cholesterin als solches die Blutkörperchen direkt, beziehungsweise durch eine gewisse Affinität zur Erythrozytenmembran oder zum Stroma; oder das Cholesterin hat sich im Organismus an die Oelsäure angelagert und hat der Oelsäure damit ihre hämolytische Fähigkeit genommen. Meyerstein glaubt nach eigenen Versuchen den Schluß ziehen zu können, daß das Cholesterin vor Oelsäureseifenhämolyse dadurch schützt, daß es die Seifen von den Lipoiden der roten Blutkörperchen gewissermaßen ablenkt. In analoger Weise konnten schon andere Autoren eine ähnliche Wirkung von Fett-Cholesterin-Gemischen an Paramaecien feststellen. Neutralfett, Lecithin, Cholesterin, Cholesterinseifenester und einwertige Seifen wirkten auf Paramaecien als starke Zellgifte, wenn sie der Umspülungsflüssigkeit allein zugeführt wurden, Gemische dieser Substanzen ließen aber eine solche Wirkung nicht erkennen. Nach diesen Erörterungen dürfte wohl die oben schon angeführte Ansicht eine gewisse Berechtigung haben, daß lediglich das Cholesterin der hemmende Faktor für die wesentlich geringere Wirkung des Leinöls bei der kombinierten Leinöl-Cholesterin-Fütterung ist.

Zusammenfassung.

Wenn wir auch den Ergebnissen unserer Versuche eine möglichst klare Deutung zu geben versuchten, so muß man sich doch immer vor Augen halten, daß die verschiedenen regulatorischen Kräfte im Mineralstoffwechsel an und für sich so vielseitiger Natur sind, daß im Einzelfall häufig die Erfassung der Gesamtheit aller hierbei wirksamen Komponenten fast unmöglich ist. Bei Beurteilung unserer Ergebnisse ist im Hinblick auf die Fragestellung wohl in gewissem Grade eine bei jedem einzelnen der untersuchten Mineralien mehr oder weniger stark auftretende Verschiebung meist im Sinne einer Erhöhung der absoluten Werte zu finden.

Zusammenfassend können wir bei den mit Leinöl gefütterten Tieren eine fast noch in den Grenzen des Normalen liegende Erhöhung des Natriums, aber bei dem diesem Alkaliträger sehr nahestehenden Kalium für kurze Zeit eine ganz beträchtliche Steigerung nachweisen. Bei erhöhter Fütterungsdosis ist zwar beim Kalium ein noch-

maliger Anstieg zu erreichen, während die Werte des Natriums sich hierbei in normalen Grenzen bewegen. Auch bei den mit der kombinierten Leinöl-Cholesterin-Fütterung behandelten Tieren läßt sich eine allerdings weit geringere Steigerung des Kaliumgehaltes erzielen.

Bei den beiden anderen Fütterungsarten mit Olivenöl und Olivenöl-Cholesterin zeigten diese beiden Mineralien keine Abweichungen von der Norm.

Das Calzium dagegen zeigt nur Veränderungen bei der Leinöl-Cholesterin-Fütterung; bei sämtlichen anderen Fütterungsarten wurden keine Verschiebungen der Werte nachgewiesen. Bei der erstgenannten Fütterung finden wir einen allmählichen, allerdings geringgradigen An- und Abstieg der Calziumwerte. Aber auch bei diesem Mineral läßt sich wie beim Kalium ein erneueter Anstieg durch Steigerung der Fütterungsdosis erzielen.

Auffällig ist immerhin die auch bei den meisten unserer Versuchstiere beobachtete relativ doch sehr große Konstanz der Mineralstoffe im Blutserum. Wiederum ein Beweis dafür, daß der Organismus bestrebt ist, sein Säure-Basen-Gleichgewicht nach Möglichkeit unter allen gegebenen Bedingungen zu erhalten! Tritt aber dennoch wie bei einem Teil unserer Versuchstiere eine Verschiebung ein, so ist der Körper imstande, diese nach einiger Zeit wieder auszugleichen und trotz Fortbestehens der anormalen Verhältnisse seinen Säure-Basen-Haushalt ins Gleichgewicht zu bringen.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Versé für Ueberlassung des Themas und Uebernahme des Referates, Herrn Priv.-Doz. Dr. Rix für die von ihm erhaltenen Anregungen meinen herzlichen Dank zu sagen.

Literatur-Verzeichnis.

Billigheimer: Kli.-Wo. Jahrg. 1, Nr. 6. Kli.-Wo. 1925, S. 256.

Brown, Lachlan, Simpson: Amer. J. Dis. Childr. Bd. 19, S. 413 (1920).

Colalé: Gaz. internaz. med. chir. Bd. 38, S. 771 (1930).

Demole und Fromherz: Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 146, S. 347 (1929).

Denis: Journ. of biol. Chem. Bd. 56, S. 473 (1923).

Dulière: Compt. rend. soc. biol. Paris Bd. 107, S. 261 (1931).

Fahrion: Z. f. angew. Chemie Bd. 16, S. 1193 (1903).

Faust und Schminke: Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. 1908, Suppl. S. 171.

Greenwald und Gross: Journ. of biol. Chem. Bd. 82, S. 505 (1929).

Györgi: Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. Bd. 16, II, S. 1555.

Hess und Lewis: Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 2, S. 783, (1928).

Holt, Courtney und Fales: Amer. J. Dis. Childr. Bd. 19, S. 201 (1920).

Hueck: Verh. d. dtsch. Patholog. Gesellschaft, Würzburg, S. 54, 1925.

Hueck, Wacker: Biochem. Z. Bd. 100, S. 84 (1919).

Klinke: Ergeb. Physiolog. Bd. 26, S. 235 (1928).

Liebermann: Biochem. Z. Bd. 4, S. 25 (1907).

Meyerstein: Archiv f. experimentelle Pathol. und Pharmakol. Bd. 60, S. 385 (1909).

Noguchi: Biochem. Z. Bd. 6, S. 327 (1907); Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 108, S. 46 (1925).

Remond und Cantegril: Compt. rend. soc. biol. Paris, Bd. 103, S. 391 (1930).

Rix und Müller: Z. f. ges. experiment. Medizin Bd. 76, S. 15, (1931).

Straub, Günther und Fröhlich: Kli.-Wo. S. 2337 (1923).

Versé: Verh. d. dtsch. Patholog. Gesellschaft, Würzburg 1925.

Wacker und Beck: Berl. Kl.-Wo. S. 453, 1921.

Lebenslauf.

Am 26. 10. 1909 wurde ich als Sohn des jetzigen Oberpostrats Wilhelm Peitmann und seiner Ehefrau Else Peitmann geb. Wollenweber zu Dortmund-Hörde geboren. Während meines ersten Schuljahres besuchte ich die Holbein-Mittelschule in Frankfurt/Main. Die übrigen 11 Jahre meiner Schulzeit verbrachte ich in Hannover im Ratsgymnasium. Ostern 1928 erwarb ich an dieser Schule das Reifezeugnis. Die ersten fünf Semester studierte ich in Marburg und legte hier am 30. 10. 1930 die ärztliche Vorprüfung ab. Im ersten klinischen Semester besuchte ich die Universität Frankfurt/Main und begab mich im folgenden Semester nach Wien. Während der übrigen Semester bis zu dem am 3. 2. 34. bestandenen Staatsexamen studierte ich wieder in Marburg. In der ersten Hälfte meines Praktischen Jahres war ich im Pathologischen Insitut der Universität Marburg tätig. Zur Zeit bin ich Medizinalpraktikant an der Medizinischen Klinik Marburg/Lahn.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg die Herren Professoren v. Auwers, Alverdes, Baur, Boeminghaus, Claussen, Dittler, Eimer, Freudenberg, Göppert, Grüneisen, Grüter, Hildebrand, Jacobshagen, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kretzschmer, Kutscher, Löbell, Mauz, Meerwein, Nauck, Naujoks, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schwenkenbecher, Strecker, Uffenorde, Versé, Wahl, Wiedhopf.

in Frankfurt/Main die Herren Professoren Flörken, Kroetz, Neisser, Schmieden, Volhard.

in Wien die Herren Professoren Coronini, Eiselsberg, Hamburger, Heidler, Jagic, Neumann, Pick, Pötzl.